

Suplemento de salud de Página/12
Año I - N° 22 - Viernes 3 de diciembre de 1993

COMENZO LA ERA DE LAS TERAPIAS GENETICAS

Una escalera al cielo

En las recientes Jornadas sobre Etica y Avances Biomédicos realizadas en Buenos Aires, científicos de distintos países del mundo revelaron que están a punto de concretar el eterno sueño de curar las enfermedades de raíz. Ya se ha trazado un mapa del 80 por ciento del ADN humano y se han puesto en marcha 60 ensayos de terapia genética para tratar afecciones hereditarias, cánceres, problemas cardiovasculares y el SIDA. Pero existen problemas éticos, jurídicos y económicos que echan sombras sobre la nueva medicina molecular.

(Por Alejandra Folgarait)

A los 4 años, Linda ya lo había probado todo. Descartado el transplante de médula ósea por incompatibilidad con los donantes, había recibido frecuentes inyecciones que contenían la enzima ADA, precisamente la que no era bien producida por los genes de sus células. Sin embargo, este tratamiento no había funcionado, y sus linfocitos T seguían muriendo envenenados con sus propios productos metabólicos. Linda vivía recluida en su casa, tal vez viendo una y otra vez el film *David, el niño de la burbuja*, también afectado por la deficiencia de la enzima adenosina deaminasa que lo tornaba incompetente para luchar contra virus, bacterias y hongos, por más inofensivos que resultaran para otros mortales.

Kenneth Culver era un pediatra inmerso en la investigación científica, frustrado y culpable por no haber podido salvar de la muerte a Chelsea, una beba que constituía uno de los diez niños nacidos con esta enfermedad en los Estados Unidos cada año. Pero una suma de casualidades colocó a Culver en un laboratorio del gigantesco edificio de los Institutos Nacionales de Salud (NIH). En su primer día de trabajo, los prestigiosos pediatras del NIH Michael Blase y W. French Anderson lo llamaron a su oficina, y le contaron lo que planeaban: introducir el gen sano que contiene las órdenes para fabricar la proteína ADA en los glóbulos blancos de Linda y de otra niña de 9 años.

El proyecto genoma humano

(Por A.F.)

La edad de oro de la genética ha empezado", afirmó Kaplan frente al auditorio de científicos latinoamericanos que lo escuchaban. A partir de la catarata de hallazgos de genes ligados con enfermedades en la década del 80, hoy es posible hacer diagnósticos moleculares de muchas afecciones –desde la hemofilia y la fibrosis quística hasta el cáncer de colon y la corea de Huntington– incluso antes del nacimiento.

La nueva genética permite hoy identificar genes determinados en los cromosomas y, a partir de ellos, deducir las proteínas que codifican y que pueden estar causando diversas alteraciones metabólicas. "A diferencia de la genética clásica, que partía de una proteína alterada para identificar su respectivo gen, la nueva genética parte de una enfermedad que no se sabe cómo se produce para buscar y descubrir los genes culpables de esa enfermedad", se entusiasmó el investigador francés.

Pero hay más de cien mil genes en los 23 pares de cromosomas humanos. Identificarlos a todos es el objetivo que se propuso en 1988 el Proyecto Genoma Humano (PGH), tal vez la mayor empresa científica de todos los tiempos. Lanzado inicialmente por Estados Unidos, con un presupuesto de 200 millones de dólares anuales hasta el 2005, el proyecto de descifrar el conjunto de los genes humanos (el genoma) fue muy pronto convertido en un desafío internacional, del cual participan muchos países.

En una primera etapa, los investigadores norteamericanos –y otros, entre los cuales sobresalen los franceses enrolados en el Centro de Estudios del Polimorfismo Humano. – se proponen trazar un mapa que represente la posición relativa de los genes dentro de los 23 pares de cromosomas humanos. Esto permitirá diagnosticar las enfermedades hereditarias familiares e, incluso, estimar la predisposición de un individuo a tener colesterol alto, ser obeso, desarrollar un cáncer de mama u otras dolencias, con un cierto grado de probabilidad de acertar. Los mapas serán refinados hasta representar fielmente cada uno de los cromosomas.

De hecho, ya se han identificado –y en muchos casos clonado– los genes responsables de las enfermedades hereditarias más frecuentes.

A partir del año 1995, la ardua tarea será leer paso a paso ese mapa, es decir, conocer una por una los tres mil millones de bases químicas –adenina, guanina, timina y citosina– que se ordenan una atrás de otra a lo largo de las interminables cadenas de ADN cromosómico, en lo que se conoce como "secuenciación". Entonces todo estará listo para comprender el secreto que guardan nuestros genes, tarea que deberán acometer los científicos del próximo siglo.

De todo el ADN que compone los cromosomas humanos, sólo el 5 por ciento –los genes– contiene información para fabricar proteínas. Algunas enfermedades están causadas por una o más mutaciones de un solo gen, y otras pueden deberse a la interacción patógena de varios genes y factores ambientales.

Sea como fuere, a principios de este año se habían identificado sólo 3618 genes y 550 zonas genéticas vinculadas con enfermedades. La tarea de mapear y secuenciar cada uno de los genes pareció ciclópea cuando el célebre James Watson tomó la responsabilidad de poner en marcha el PGH en 1990. Sin embargo, Daniel Cohen, director del CEPH francés, aseguró en Buenos Aires que ya se ha podido cartografiar *grosso modo* el 80 por ciento del genoma humano. Quizás el libro básico de la vida pueda ser leído mucho antes de lo que se pensaba, aunque resta la posibilidad de que no todos puedan acceder a los beneficios que traerá esta lectura, en términos de diagnóstico y nuevas terapias para las enfermedades más difundidas en el planeta. Y de que el conocimiento de los genes sea utilizado para discriminar a portadores de anomalías o, incluso, "predisposiciones" a ciertas enfermedades.

Genes privatizados

"Nuestra misión como científicos es soñar con lo imposible y hacer que éste llegue", arengó Cohen a los famélicos investigadores argentinos. Pero no todo es idealismo en Genelandia. El PGH ha desatado no sólo una indisimulable competencia científica para ver quién desenmascara primero los secretos de cada cromosoma sino que también ha despertado el apetito económico de investigadores y empresarios por patentar sus hallazgos genéticos.

El caso más escandaloso es el del norteamericano Craig Venter, quien presentó, junto con los Institutos Nacionales de Salud que financian el PGH, más de 3 mil solicitudes para proteger legalmente otras tantas secuencias genéticas humanas, secuenciadas por robots en su laboratorio. Venter ahora se mudó a su propia empresa privada, desde donde sigue escupiendo secuencias genéticas que no sabe para qué sirven pero que intentará patentar de todos modos porque, supone, podrían servir en el futuro para desarrollar alguna prueba diagnóstica o un medicamento. Pero no es el único científico tentado por las sirenas de la empresa privada. Prácticamente todos los investigadores norteamericanos involucrados en el PGH tienen intereses en alguna compañía farmacéutica o biotecnológica.

A pesar de que la actitud de las instituciones públicas y privadas norteamericanas respecto del patentamiento de genes humanos recibió la crítica de la comunidad científica europea y también latinoamericana –en lo que se conoce como "Declaración de Caxambú"–, Inglaterra ya ha anticipado que hará lo mismo que Estados Unidos si el pedido de patentes prospera.

Para algunos, las patentes son un incentivo para la inversión privada y para el avance científico, mientras que para otros no hacen más que acentuar las desigualdades entre los que pueden pagar las licencias y los que no, además de obstaculizar la difusión del conocimiento científico -manteniendo las secuencias develadas en secreto–, hasta ahora considerado un bien de la humanidad.

A pesar de los cuestionamientos éticos respecto de algunas de las consecuencias sociales del PGH, todo indica que el aporte del PGH al conocimiento de genes ligados con enfermedades humanas y a la biología en general prevalecerá sobre los temores, fundados o imaginarios, de la sociedad.

El primer experimento de terapia genética comenzó el 4 de setiembre de 1990. Linda, y más tarde Ruth, recibieron periódicas inyecciones que contenían sus propios linfocitos T manipulados en el laboratorio para injertarles el gen sano. Periódicamente, los investigadores les extraían a las niñas los glóbulos blancos de su sangre y cultivaban los linfocitos en el laboratorio. Allí los infectaban con un retrovirus -convenientemente desactivado para no producir problemas– que transportaba en su interior el gen del ADA humano. Culver y sus colegas esperaban que el gen transplantado fuera capaz de dar la orden para fabricar la enzima que salvara a las chicas de la inmunodeficiencia.

Un año después, los niveles de linfocitos T de las niñas no sólo habían alcanzado la normalidad sino que además el nivel de actividad de la enzima ADA en sus células defensivas había llegado a un 10 por ciento del nivel normal en Ruth y a un 25 por ciento en Linda. "Puede parecer poco, pero los individuos con un 10 por ciento de actividad de ADA pueden tener un funcionamiento normal de su sistema inmunológico", escribe Kenneth Culver, en la revista *The Sciences*.

Como prueba del éxito de la terapia genética, los investigadores encontraron que las niñas habían empezado a producir anticuerpos contra distintos antígenos que les permitieron reducir sus infecciones a las mismas que tiene cualquier chico. Hoy Linda va al jardín de infantes y Ruth a la escuela, donde pudo capear sin problemas un brote de varicela que antes la hubiera matado. Aunque los científicos advierten que no están completamente curadas, ya que algunas de sus respuestas defensivas todavía son escasas, y tienen que recibir periódicas dosis de células recombinadas genéticamente, este primer experimento abrió un inmenso campo para tratar la raíz de muchas de las 4000 enfermedades hereditarias humanas.

Curar de raíz

Actualmente existen 52 ensayos de terapia genética aprobados por los comités de ética y la FDA (Oficina de Drogas y Alimentos) en Estados Unidos –de los cuales ya empezaron 30– y otros 8 experimentos se realizan en distintos países del mundo (China, Francia, Italia, Inglaterra y Holanda). En total, 160 pacientes han experimentado algún tipo de terapia genética hasta ahora. Pero la mayoría de ellas no está encaminada a curar enfermedades hereditarias sino a tratar infecciones adquiridas como el SIDA, tumores cancerígenos (de cerebro, de ovario, de piel, de mama, de riñón) y hasta distintas patologías cardiovasculares.

En general, se trata de injertar genes, por medio de vehículos virales, bacterianos o inertes, dentro de células humanas no sexuales, de modo que los cambios no se transmiten a los descendientes. El transplante de genes a las células puede realizarse en una probeta de laboratorio, retornando luego las células manipuladas al organismo, o directamente injertando el ADN sano en los tejidos u órganos humanos donde debe actuar.

"La terapia genética de células somáticas es la utilización de genes como medicamentos", definió el bioquímico y genetista francés Jean Claude Kaplan, durante las Primeras Jornadas Francolatinoamericanas sobre Etica y Avances en la Investigacion Biomédica, llevadas a cabo en la Academia Nacional de Medicina la semana pasada.

El jefe del servicio de Bioquímica genética del Hospital Cochin, de París, explicó que existen distintos virus que pueden ser manipulados para llevar genes humanos al interior de los tejidos del organismo. Algunos se integran al genoma humano, y otros permanecen en el núcleo de la célula sin incorporarse al ADN. Mientras algunos garantizan una prolongada expresión de la proteína que codifica el gen sano, otros sólo permiten una producción transitoria de la proteína terapéutica.

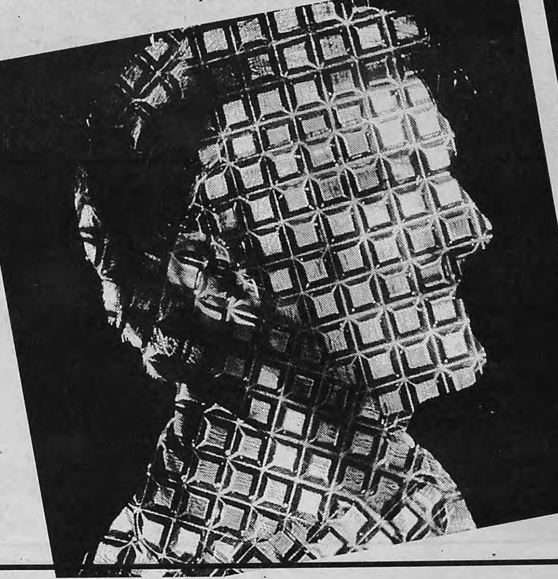
También existen vehículos inertes para el transporte de genes. Por ejemplo, los liposomas son gotas de grasa que encapsulan el gen y lo conducen al interior de la célula. Otro método es bombardear la célula con una especie de revólver que dispara balines recubiertos de ADN. Y, finalmente, es posible microinyectar directamente el ADN en un órganos determinado.

Dar en el blanco

La terapia genética de la deficiencia de ADA es una de las más simples, ya que basta con que el gen exprese poca cantidad de enzima para mejorar la condición clínica de los pacientes. En cambio, para curar la hipercolesterolemia familiar –un exceso de colesterol que conduce a ataques cardíacos fatales en la juventud o adultez temprana– es imprescindible que el gen sano se integre a los cromosomas de las células del hígado y se exprese normalmente .

Uno de los problemas actuales es conseguir que el taxi viral llegue al domicilio correcto y controlar el comportamiento de su pasajero genético. Muchos vehículos virales (salvo el virus AAV) insertan el gen al azar en cualquier cromosoma. El desafío es dirigir el cañón genético hacia un target específico, y dar en el blanco.

Los científicos también encuentran muchas dificultades para controlar el nivel de expresión de la proteína codificada por el gen. Y hay muchos genes, como el de la distrofina, que son demasiado grandes como para entrar en un virus o en un vector bacteriano.



REPORTAJE A JEAN BERNARD

Los caminos de la libertad

Jean Bernard ha alcanzado la
para ser escuchado por todo
guna inquietud, a favor o en
las innovaciones de la biolo
campo de la genética. Funda
Comité Nacional de Bioética
titución que señala caminos
nera en el mundo–, Bernard defiende
ca de los aspectos éticos de la fecun
diagnósticos prenatales, los
mas impuesto
que hoy vive la biomedicina
maestro de médicos, científico él m
memente a toda limitación a la inve
que el debate democrático debe ser
descubrimiento, si no quiere impedir

Durante una entrevista con el sup
da, el anciano patriarca reclamó que
gan un Comité de Etica y describió
cos sobre los que se asienta el que en
la persona y por el conocimiento, res
vestigador y rechazo del lucro en la

–¿Es válida la misma ética en los
los pobres?

–En el Norte el principal problem
dades como el cáncer y el SIDA, mie
el problema primero son las enferme
el hambre. Antes de discutir si la mis
unos y otros hay que solucionar esto

–Los resultados del Proyecto Gen

El proyecto genoma humano

(Por A.F.)

La edad de oro de la genética ha empezado", afirmó Kaplan frente al auditorio de científicos latinoamericanos que lo escuchaban. A partir de la catarata de hallazgos de genes ligados con enfermedades en la década del 80, hoy es posible hacer diagnósticos moleculares de muchas afecciones –desde la hemofilia y la fibrosis quística hasta el cáncer de colon y la corea de Huntington– incluso antes del nacimiento.

La nueva genética permite hoy identificar genes determinados en los cromosomas y, a partir de ellos, deducir las proteínas que codifican y que pueden estar causando diversas alteraciones metabólicas. "A diferencia de la genética clásica, que partía de una proteína alterada para identificar su respectivo gen, la nueva genética parte de una enfermedad que no se sabe cómo se produce para buscar y descubrir los genes culpables de esa enfermedad", se entusiasmó el investigador francés.

Pero hay más de cien mil genes en los 23 pares de cromosomas humanos. Identificarlos a todos es el objetivo que se propuso en 1988 el Proyecto Genoma Humano (PGH), tal vez la mayor empresa científica de todos los tiempos. Lanzado inicialmente por Estados Unidos, con un presupuesto de 200 millones de dólares anuales hasta el 2005, el proyecto de descifrar el conjunto de los genes humanos (el genoma) fue muy pronto convertido en un desafío internacional, del cual participan muchos países.

En una primera etapa, los investigadores norteamericanos –y otros, entre los cuales sobresalen los franceses enrolados en el Centro de Estudios del Polimorfismo Humano. – se proponen trazar un mapa que represente la posición relativa de los genes dentro de los 23 pares de cromosomas humanos. Esto permitirá diagnosticar las enfermedades hereditarias familiares e, incluso, estimar la predisposición de un individuo a tener colesterol alto, ser obeso, desarrollar un cáncer de mama u otras dolencias, con un cierto grado de probabilidad de acertar. Los mapas serán refinados hasta representar fielmente cada uno de los cromosomas.

De hecho, ya se han identificado –y en muchos casos clonado– los genes responsables de las enfermedades hereditarias más frecuentes.

A partir del año 1995, la ardua tarea será leer paso a paso ese mapa, es decir, conocer una por una los tres mil millones de bases químicas –adenina, guanina, timina y citosina– que se ordenan una atrás de otra a lo largo de las interminables cadenas de ADN cromosómico, en lo que se conoce como "secuenciación". Entonces todo estará listo para comprender el secreto que guardan nuestros genes, tarea que deberán acometer los científicos del próximo siglo.

De todo el ADN que compone los cromosomas humanos, sólo el 5 por ciento –los genes– contiene información para fabricar proteínas. Algunas enfermedades están causadas por una o más mutaciones de un solo gen, y otras pueden deberse a la interacción patógena de varios genes y factores ambientales.

Sea como fuere, a principios de este año se habían identificado sólo 3618 genes y 550 zonas genéticas vinculadas con enfermedades. La tarea de mapear y secuenciar cada uno de los genes pareció ciclópea cuando el célebre James Watson tomó la responsabilidad de poner en marcha el PGH en 1990. Sin embargo, Daniel Cohen, director del CEPH francés, aseguró en Buenos Aires que ya se ha podido cartografiar *grosso modo* el 80 por ciento del genoma humano. Quizás el libro básico de la vida pueda ser leído mucho antes de lo que se pensaba, aunque resta la posibilidad de que no todos puedan acceder a los beneficios que traerá esta lectura, en términos de diagnóstico y nuevas terapias para las enfermedades más difundidas en el planeta. Y de que el conocimiento de los genes sea utilizado para discriminar a portadores de anomalías o, incluso, "predisposiciones" a ciertas enfermedades.

Genes privatizados

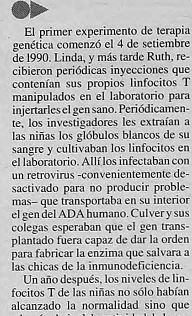
"Nuestra misión como científicos es soñar con lo imposible y hacer que éste llegue", arengó Cohen a los famélicos investigadores argentinos. Pero no todo es idealismo en Genelandia. El PGH ha desatado no sólo una indisimulable competencia científica para ver quién desenmascara primero los secretos de cada cromosoma sino que también ha despertado el apetito económico de investigadores y empresarios por patentar sus hallazgos genéticos.

El caso más escandaloso es el del norteamericano Craig Venter, quien presentó, junto con los Institutos Nacionales de Salud que financian el PGH, más de 3 mil solicitudes para proteger legalmente otras tantas secuencias genéticas humanas, secuenciadas por robots en su laboratorio. Venter ahora se mudó a su propia empresa privada, desde donde sigue escupiendo secuencias genéticas que no sabe para qué sirven pero que intentará patentar de todos modos porque, supone, podrían servir en el futuro para desarrollar alguna prueba diagnóstica o un medicamento. Pero no es el único científico tentado por las sirenas de la empresa privada. Prácticamente todos los investigadores norteamericanos involucrados en el PGH tienen intereses en alguna compañía farmacéutica o biotecnológica.

A pesar de que la actitud de las instituciones públicas y privadas norteamericanas respecto del patentamiento de genes humanos recibió la crítica de la comunidad científica europea y también latinoamericana –en lo que se conoce como "Declaración de Caxambú"–, Inglaterra ya ha anticipado que hará lo mismo que Estados Unidos si el pedido de patentes prospera.

Para algunos, las patentes son un incentivo para la inversión privada y para el avance científico, mientras que para otros no hacen más que acentuar las desigualdades entre los que pueden pagar las licencias y los que no, además de obstaculizar la difusión del conocimiento científico -manteniendo las secuencias develadas en secreto–, hasta ahora considerado un bien de la humanidad.

A pesar de los cuestionamientos éticos respecto de algunas de las consecuencias sociales del PGH, todo indica que el aporte del PGH al conocimiento de genes ligados con enfermedades humanas y a la biología en general prevalecerá sobre los temores, fundados o imaginarios, de la sociedad.



El primer experimento de terapia genética comenzó el 4 de setiembre de 1990. Linda, y más tarde Ruth, recibieron periódicas inyecciones que contenían sus propios linfocitos T manipulados en el laboratorio para injertarles el gen sano. Periódicamente, los investigadores les extraían a las niñas los glóbulos blancos de su sangre y cultivaban los linfocitos en el laboratorio. Allí los infectaban con un retrovirus -convenientemente desactivado para no producir problemas– que transportaba en su interior el gen del ADA humano. Culver y sus colegas esperaban que el gen transplantado fuera capaz de dar la orden para fabricar la enzima que salvara a las chicas de la inmunodeficiencia.

Un año después, los niveles de linfocitos T de las niñas no sólo habían alcanzado la normalidad sino que además el nivel de actividad de la enzima ADA en sus células defensivas había llegado a un 10 por ciento del nivel normal en Ruth y a un 25 por ciento en Linda. "Puede parecer poco, pero los individuos con un 10 por ciento de actividad de ADA pueden tener un funcionamiento normal de su sistema inmunológico", escribe Kenneth Culver, en la revista *The Sciences*.

Como prueba del éxito de la terapia genética, los investigadores encontraron que las niñas habían empezado a producir anticuerpos contra distintos antígenos que les permitieron reducir sus infecciones a las mismas que tiene cualquier chico. Hoy Linda va al jardín de infantes y Ruth a la escuela, donde pudo capear sin problemas un brote de varicela que antes la hubiera matado. Aunque los científicos advierten que no están completamente curadas, ya que algunas de sus respuestas defensivas todavía son escasas, y tienen que recibir periódicas dosis de células recombinadas genéticamente, este primer experimento abrió un inmenso campo para tratar la raíz de muchas de las 4000 enfermedades hereditarias humanas.

Curar de raíz

Actualmente existen 52 ensayos de terapia genética aprobados por los comités de ética y la FDA (Oficina de Drogas y Alimentos) en Estados Unidos –de los cuales ya empezaron 30– y otros 8 experimentos se realizan en distintos países del mundo (China, Francia, Italia, Inglaterra y Holanda). En total, 160 pacientes han experimentado algún tipo de terapia genética hasta ahora. Pero la mayoría de ellas no está encaminada a curar enfermedades hereditarias sino a tratar infecciones adquiridas como el SIDA, tumores cancerígenos (de cerebro, de ovario, de piel, de mama, de riñón) y hasta distintas patologías cardiovasculares.

En general, se trata de injertar genes, por medio de vehículos virales, bacterianos o inertes, dentro de células humanas no sexuales, de modo que los cambios no se transmiten a los descendientes. El transplante de genes a las células puede realizarse en una probeta de laboratorio, retornando luego las células manipuladas al organismo, o directamente injertando el ADN sano en los tejidos u órganos humanos donde debe actuar.

"La terapia genética de células somáticas es la utilización de genes como medicamentos", definió el bioquímico y genetista francés Jean Claude Kaplan, durante las Primeras Jornadas Francolatinoamericanas sobre Etica y Avances en la Investigacion Biomédica, llevadas a cabo en la Academia Nacional de Medicina la semana pasada.

El jefe del servicio de Bioquímica genética del Hospital Cochin, de París, explicó que existen distintos virus que pueden ser manipulados para llevar genes humanos al interior de los tejidos del organismo. Algunos se integran al genoma humano, y otros permanecen en el núcleo de la célula sin incorporarse al ADN. Mientras algunos garantizan una prolongada expresión de la proteína que codifica el gen sano, otros sólo permiten una producción transitoria de la proteína terapéutica.

También existen vehículos inertes para el transporte de genes. Por ejemplo, los liposomas son gotas de grasa que encapsulan el gen y lo conducen al interior de la célula. Otro método es bombardear la célula con una especie de revólver que dispara balines recubiertos de ADN. Y, finalmente, es posible microinyectar directamente el ADN en un órganos determinado.

Dar en el blanco

La terapia genética de la deficiencia de ADA es una de las más simples, ya que basta con que el gen exprese poca cantidad de enzima para mejorar la condición clínica de los pacientes. En cambio, para curar la hipercolesterolemia familiar –un exceso de colesterol que conduce a ataques cardíacos fatales en la juventud o adultez temprana– es imprescindible que el gen sano se integre a los cromosomas de las células del hígado y se exprese normalmente .

Uno de los problemas actuales es conseguir que el taxi viral llegue al domicilio correcto y controlar el comportamiento de su pasajero genético. Muchos vehículos virales (salvo el virus AAV) insertan el gen al azar en cualquier cromosoma. El desafío es dirigir el cañón genético hacia un target específico, y dar en el blanco.

Los científicos también encuentran muchas dificultades para controlar el nivel de expresión de la proteína codificada porel gen. Y hay muchos genes, como el de la distrofina, que son demasiado grandes como para entrar en un virus o en un vector bacteriano.

Kaplan es precisamente quien ha realizado importantes avances en la distrofia muscular de Duchenne causada por mutaciones en el gen de la distrofina. Kaplan y su equipo acaban de conseguir injertar el gen sano en ratones enfermos, curándolos no sólo a nivel clínico sino también histológico, según publicaron en *Nature*. El próximo paso será repetir el experimento en perros y, finalmente, en seres humanos.

"Fue una gran emoción ver los cambios beneficiosos experimentados por los músculos de estos animales después de la terapia genética, pero no hay que creer que ya triunfamos. Es imprescindible corregir el defecto en músculos vitales, como el diafragma y el corazón, en forma permanente y asegurarnos que no se generen reacciones inflamatorias, autoinmunes o aun cánceres", advirtió el científico francés.

Otras terapias genéticas se experimentan hoy para tratar tumores cancerígenos en diversos órganos. El objetivo puede ser bloquear la actividad anormal de un oncogen o aumentar la de otro gen que habitualmente suprime la proliferación descontrolada de las células. Un enfoque revolucionario es manipular genéticamente a las células tumorales para tornarlas susceptibles a diversas drogas.

Recientemente se introdujo en las células de los tumores cerebrales inoperables un gen del virus herpes, empaquetado en un retrovirus. Cuando los pacientes reciben la droga antiherpes ganciclovir, la célula recombinada genéticamente se suicida.

Apuestas empresarias

El listado de enfermedades que pueden ser objeto de terapias genéticas parece inacabable. Ya hay decenas de nuevas empresas biotecnológicas y grandes laboratorios farmacéuticos embarcados en el desarrollo de distintas formas de introducir genes en las células. "Pero el objetivo de las compañías no son las enfermedades hereditarias como la fibrosis quística o la deficiencia de ADA, ya que afectan a unos pocas miles de personas y representan un mercado pequeño", dice la consultora francesa Betty Dodet, en un estudio sobre las perspectivas comerciales de la terapia genética publicado en *Trends in Biotechnology*. Por otra parte, curar estas enfermedades implica diseñar terapias "a medida" de cada paciente, muy caras. En cambio, la mayor promesa proviene del lado de las enfermedades de gran impacto epidemiológico, como el SIDA, las cardiovasculares (desde la ateroesclerosis y el exceso de colesterol "malo" hasta las obstrucciones arteriales por coágulos sanguíneos) y el cáncer.

Para estos problemas no hará falta modificar a todas las células del organismo ni lograr un cambio permanente en la producción de proteínas. Algunas enfermedades nerviosas degenerativas, como el mal de Parkinson o el de Alzheimer, podrían beneficiarse transplantando al cerebro diversos tipos de células humanas que lleven un gen del neurotransmisor cuya falta provoca los síntomas (por ejemplo, el gen de una enzima precursora de la dopamina, implicada en el Parkinson).

La terapia genética del SIDA es una de las grandes esperanzas, y ya se están experimentando distintas alternativas genéticas para doblegar al HIV dentro delorganismo. En uno de los experimentos que ya han comenzado, cinco pacientes reciben periódicamente un virus de ratón desactivado que contiene proteínas de la cubierta del virus HIV. Se espera que estos antígenos estimulen las defensas de los pacientes (sus linfocitos T). El otro ensayo consiste en extraer linfocitos T de una docena de pacientes y alterar algunos para provocar una forma mutada de una proteína del HIV. "Esta proteína aberrante impediría la replicación del virus, y por lo tanto prolongaría la vida del linfocito manipulado", explica Gary Nabel, de la Universidad de Michigan. Estas estrategias no curarán a los pacientes, pero podrían aumentar su sobrevida.

"Aunque se ha demostrado que la terapia genética es realizable, no está garantizado que sea un éxito comercial", advierte Dodet. Con todo, muchos apuestan a que el sistema funcione en una u otra enfermedad masiva, y el dinero llueva a raudales.



REPORTAJE A JEAN BERNARD

Los caminos de la libertad

Jean Bernard ha alcanzado la edad y la sabiduría para ser escuchado por todos los que tienen alguna inquietud, a favor o en contra, respecto de las innovaciones de la biología molecular en el campo de la genética. Fundador hace 10 años del Comité Nacional de Bioética de Francia –una institución que señala caminos en ese país y es pionera en el mundo–, Bernard defiende la discusión pública de los aspectos éticos de la fecundación artificial, los diagnósticos prenatales, los embriones congelados, la experimentación con seres humanos, el trasplante y venta de órganos, el uso de tejidos fetales para implantes o cremas, las terapias genéticas y muchos otros temas impuestos por la revolución que hoy vive la biomedicina. Sin embargo, este maestro de médicos, científico él mismo, se opone firmemente a toda limitación a la investigación y sostiene que el debate democrático debe ser posterior a un gran descubrimiento, si no quiere impedir que éste vea la luz.

Durante una entrevista con el suplemento **Buena Vida**, el anciano patriarca reclamó que todos los países tengan un Comité de Etica y describió los principios básicos sobre los que se asienta el que encabeza: respeto por la persona y por el conocimiento, responsabilidad del investigador y rechazo del lucro en la investigación.

–¿Es válida la misma ética en los países ricos que en los pobres?

–En el Norte el principal problema es curar enfermedades como el cáncer y el SIDA, mientras que en Africa el problema primero son las enfermedades infecciosas y el hambre. Antes de discutir si la misma ética sirve para unos y otros hay que solucionar estos problemas.

–Los resultados del Proyecto Genoma Humano, ¿serán para toda la humanidad o sólo para los que puedan pagarlos?

–No es una cuestión de privilegios. La primera parte del PGH es encontrar los genes causantes de las 4000 enfermedades hereditarias, con el objetivo de prevenirlas. Después vendrá el conocimiento de todos los genes. Esto tendrá un enorme beneficio, aunque también puede ser mal usado. Pero no hay que olvidar que se decía que Pasteur iba a expandir las enfermedades por el mundo manipulando bacterias. Fue un riesgo, pero no pasó nada de eso.

–¿Se puede limitar el conocimiento?

–No se le puede impedir investigar al científico. Hay que dar libertad y luego estudiar los resultados del descubrimiento. Ese es el rol de los Comités de Etica, conformados la mitad por médicos y la mitad por filósofos, juristas, religiosos, miembros de grupos civiles y del Parlamento, psicólogos y sociólogos.

–¿Cuál es el resultado de estos Comités en su país?

–La toma de conciencia por parte de la opinión pública de todos los problemas éticos. Además, en Francia ahora en los colegios secundarios y en muchas carreras universitarias se aprende bioética.

–¿Qué opina el Comité de Etica del patentamiento de genes?

–Somos absolutamente contrarios al patentamiento. Creemos que hay que distinguir entre el método y el resultado. Usted puede patentar la carabela en la que viajó Colón, pero no puede patentar América.

–¿Qué poder tiene el Comité de Etica para lograr que esto efectivamente sea lo que ocurra?

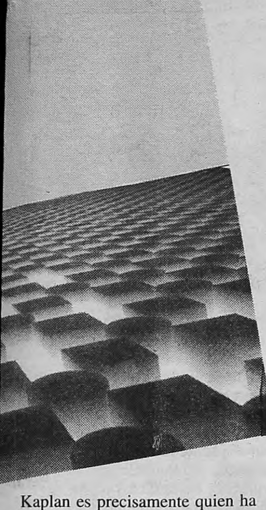
–Ningún poder. El Comité es consultivo. Pero su poder viene justamente de no tenerlo. Sus miembros son elegidos por la Academia de Ciencias, de Medicina, cada una de las religiones, la universidad, un representante de cada sector, y es firmado por el presidente de la República.

–¿Cuáles son los problemas éticos que avizora en el futuro desarrollo de la genética?

–El más grave es el progreso de la neurobiología. Porque va a avanzarse mucho en este campo y se obtendrán nuevas drogas que podrán cambiar el destino de las neurosis y psicosis pero también el espíritu de la gente, su comportamiento. El segundo problema es la prevención de las enfermedades por predicción. ¿Qué va a pasar cuando se le diga a una joven de 15 años, gracias a los avances en el conocimiento del genoma, que dentro de 10 años va a padecer una enfermedad (como el cáncer de mama)?

–¿Qué propone el Comité de Etica para solucionar este problema?

–Todavía estamos estudiándolo.



Kaplan es precisamente quien ha realizado importantes avances en la distrofia muscular de Duchenne causada por mutaciones en el gen de la distrofina. Kaplan y su equipo acaban de conseguir injertar el gen sano en ratones enfermos, curándolos no sólo a nivel clínico sino también histológico, según publicaron en *Nature*. El próximo paso será repetir el experimento en perros y, finalmente, en seres humanos.

"Fue una gran emoción ver los cambios beneficiosos experimentados por los músculos de estos animales después de la terapia genética, pero no hay que creer que ya triunfamos. Es imprescindible corregir el defecto en músculos vitales, como el diafragma y el corazón, en forma permanente y asegurarnos que no se generen reacciones inflamatorias, autoinmunes o aun cánceres", advirtió el científico francés.

Otras terapias genéticas se experimentan hoy para tratar tumores cancerígenos en diversos órganos. El objetivo puede ser bloquear la actividad anormal de un oncogen o aumentar la de otro gen que habitualmente suprime la proliferación descontrolada de las células. Un enfoque revolucionario es manipular genéticamente a las células tumorales para tornarlas susceptibles a diversas drogas.

Recientemente se introdujo en las células de los tumores cerebrales inoperables un gen del virus herpes, empaquetado en un retrovirus. Cuando los pacientes reciben la droga antiherpes ganciclovir, la célula recombinada genéticamente se suicida.

Apuestas empresarias

El listado de enfermedades que pueden ser objeto de terapias genéticas parece inacabable. Ya hay decenas de nuevas empresas biotecnológicas y grandes laboratorios farmacéuticos embarcados en el desarrollo de distintas formas de introducir genes en las células. "Pero el objetivo de las compañías no son las enfermedades hereditarias como la fibrosis quística o la deficiencia de ADA, ya que afectan a unos pocas miles de personas y representan un mercado pequeño", dice la consultora francesa Betty Dodet, en un estudio sobre las perspectivas comerciales de la terapia genética publicado en *Trends in Biotechnology*. Por otra parte, curar estas enfermedades implica diseñar terapias "a medida" de cada paciente, muy caras. En cambio, la mayor promesa proviene del lado de las enfermedades de gran impacto epidemiológico, como el SIDA, las cardiovasculares (desde la ateroesclerosis y el exceso de colesterol "malo" hasta las obstrucciones arteriales por coágulos sanguíneos) y el cáncer.

Para estos problemas no hará falta modificar a todas las células del organismo ni lograr un cambio permanente en la producción de proteínas. Algunas enfermedades nerviosas degenerativas, como el mal de Parkinson o el de Alzheimer, podrían beneficiarse transplantando al cerebro diversos tipos de células humanas que lleven un gen del neurotransmisor cuya falta provoca los síntomas (por ejemplo, el gen de una enzima precursora de la dopamina, implicada en el Parkinson).

La terapia genética del SIDA es una de las grandes esperanzas, y ya se están experimentando distintas alternativas genéticas para doblegar al HIV dentro delorganismo. En uno de los experimentos que ya han comenzado, cinco pacientes reciben periódicamente un virus de ratón desactivado que contiene proteínas de la cubierta del virus HIV. Se espera que estos antígenos estimulen las defensas de los pacientes (sus linfocitos T). El otro ensayo consiste en extraer linfocitos T de una docena de pacientes y alterar algunos para provocar una forma mutada de una proteína del HIV. "Esta proteína aberrante impediría la replicación del virus, y por lo tanto prolongaría la vida del linfocito manipulado", explica Gary Nabel, de la Universidad de Michigan. Estas estrategias no curarán a los pacientes, pero podrían aumentar su sobrevida.

"Aunque se ha demostrado que la terapia genética es realizable, no está garantizado que sea un éxito comercial", advierte Dodet. Con todo, muchos apuestan a que el sistema funcione en una u otra enfermedad masiva, y el dinero llueva a raudales.



lad y la sabiduría
os que tienen al-
ontra, respecto de
molecular en el
hace 10 años del
Francia –una ins-
ese país y es pio-
discusión públi-
ción artificial, los

embriones congelados, la experimentación con seres humanos, el trasplante y venta de órganos, el uso de tejidos fetales para implantes o cremas, las terapias genéticas
y muchos otros te-
por la revolución
Sin embargo, este
mo, se opone fir-
gación y sostiene
osterior a un gran
ue éste vea la luz.
mento **Buena Vi-**
dos los países ten-
s principios bási-
beza: respeto por
nsabilidad del in-
vestigación.
aíses ricos que en

es curar enferme-
tras que en Africa
ades infecciosas y
na ética sirve para
problemas.
ma Humano, ¿se- *rán para toda la humanidad o sólo para los que puedan pagarlos?*

–No es una cuestión de privilegios. La primera parte del PGH es encontrar los genes causantes de las 4000 enfermedades hereditarias, con el objetivo de prevenirlas. Después vendrá el conocimiento de todos los genes. Esto tendrá un enorme beneficio, aunque también puede ser mal usado. Pero no hay que olvidar que se decía que Pasteur iba a expandir las enfermedades por el mundo manipulando bacterias. Fue un riesgo, pero no pasó nada de eso.

–*¿Se puede limitar el conocimiento?*

–No se le puede impedir investigar al científico. Hay que dar libertad y luego estudiar los resultados del descubrimiento. Ese es el rol de los Comités de Etica, conformados la mitad por médicos y la mitad por filósofos, juristas, religiosos, miembros de grupos civiles y del Parlamento, psicólogos y sociólogos.

–*¿Cuál es el resultado de estos Comités en su país?*

–La toma de conciencia por parte de la opinión pública de todos los problemas éticos. Además, en Francia ahora en los colegios secundarios y en muchas carreras universitarias se aprende bioética.

–*¿Qué opina el Comité de Etica del patentamiento de genes?*

–Somos absolutamente contrarios al patentamiento. Creemos que hay que distinguir entre el método y el resultado. Usted puede patentar la carabela en la que viajó Colón, pero no puede patentar América.

–*¿Qué poder tiene el Comité de Etica para lograr que esto efectivamente sea lo que ocurra?*

–Ningún poder. El Comité es consultivo. Pero su poder viene justamente de no tenerlo. Sus miembros son elegidos por la Academia de Ciencias, de Medicina, cada una de las religiones, la universidad, un representante de cada sector, y es firmado por el presidente de la República.

–*¿Cuáles son los problemas éticos que avizora en el futuro desarrollo de la genética?*

–El más grave es el progreso de la neurobiología. Porque va a avanzarse mucho en este campo y se obtendrán nuevas drogas que podrán cambiar el destino de las neurosis y psicosis pero también el espíritu de la gente, su comportamiento. El segundo problema es la prevención de las enfermedades por predicción. ¿Qué va a pasar cuando se le diga a una joven de 15 años, gracias a los avances en el conocimiento del genoma, que dentro de 10 años va a padecer una enfermedad (como el cáncer de mama)?

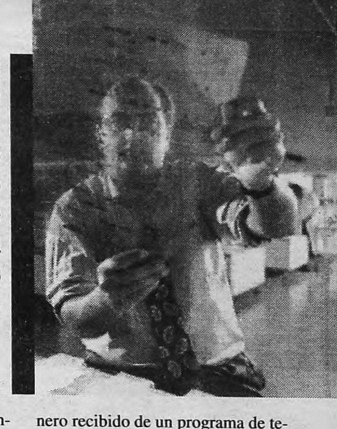
–*¿Qué propone el Comité de Etica para solucionar este problema?*

–Todavía estamos estudiándolo.

DANIEL COHEN EN LA ARGENTINA

El cartógrafo de genes

"En el futuro, las enfermedades se curarán con píldoras genéticas", prometió el controvertido científico francés que ha trazado el mapa de varios cromosomas humanos.



Por A. F.

En un año y medio, el científico francés Daniel Cohen cometió la proeza, y la herejía, de ganarles a los norteamericanos la primera posta en la carrera por cartografiar el ADN humano. Ahora que cantó bingo en el cromosoma 21 –implicado en el Síndrome de Down y el Mal de Alzheimer– y tiene el 80 por ciento del mapa del ADN en un puño, casi todo el mundo coincide en que su estrategia de matar todos los cromosomas de un tiro fue la más rápida y efectiva para alcanzar la primera meta del Proyecto Genoma Humano (PGH).

"Estoy convencido de que vamos a poder predecir las enfermedades a través de las técnicas de biología molecular y vamos a poder prevenirlas individualmente. El futuro de la medicina será la prevención de las enfermedades a través de la predicción", aseguró el director del Centro de Estudios del Polimorfismo Humano (CEPH) y del laboratorio mellizo Genethón, en el marco del seminario "La ética y los avances en la investigación biomédica". En una entrevista con **Página/12**, el médico y entrepreneur de 42 años subrayó que "en el Sur también se pueden hacer avances científicos" y calificó de "vergonzosa" la actitud del gobierno argentino respecto de sus investigadores. "No se dan cuenta de que los científicos argentinos son top-level y que podrían hacer grandes cosas si les dieran financiamiento", dijo el envidiado científico de origen tunecino.

–¿Puede explicar la diferencia entre su enfoque global para trazar un mapa del conjunto de los genes humanos y la estrategia de dividir los cromosomas entre distintos grupos científicos para que cada uno descifre el suyo? Se dice que el secreto de su éxito es haber trabajado con un sistema para clonar pedazos del genoma humano en levaduras.

–El YAC –cromosoma artificial de levadura– había sido utilizado antes para cromosomas individuales, pero la diferencia es que nosotros estamos creando cromosomas artificiales de levaduras (YACs) de todos los cromosomas al mismo tiempo.

–¿Esto tiene que ver con la rapidez en obtener resultados?

–Sí. La diferencia es que nosotros tenemos la visión global de todos los cromosomas en un muy bajo nivel de resolución.

–¿Qué significa esto?

–Quiere decir que a veces hay algunas equivocaciones en el mapa que no vemos.

–En la revista Science *algunos científicos norteamericanos que trabajan en el PGH dijeron que hasta el 85 por ciento de su mapa del cromosoma 21 era erróneo, porque estaba contaminado con material genético no humano.*

–No. Ellos no usaron el mismo sistema que yo, y sus críticas no fueron corroboradas por ningún estudio científico posterior. Nadie publicó que mi mapa estuviera mal. Y luego en esa revista salió una disculpa.

–Ud. afirmó que ya se ha mapeado alrededor del 80 por ciento del genoma humano. ¿Esto significa que ya sabemos el 80 por ciento de lo que dicen nuestros genes?

–No. Para entender una historia, hay que tener el libro y leerlo. Lo que tenemos hoy es el 80 por ciento del libro, es decir, que nos faltan tener algunas hojas. Y nos falta leerlo todo letra por letra (secuenciar las bases químicas que componen el ADN). Y después todavía falta entender la historia, lo que puede llevar otros veinte años. La diferencia es que antes sabíamos que la historia existía pero nadie sabía dónde estaba el libro.

–¿Cuántas enfermedades pueden ser diagnosticadas con este conocimiento en la mano?

–Antes de tener el mapa, encontrar el gen causante de una enfermedad podía demorar ocho a diez años. Ahora, a lo sumo lleva dos. Cuando Ud. encuentra el gen, puede diagnosticar la enfermedad en las familias afectadas y aconsejarles qué hacer con su descendencia. Y también se abre la puerta a posibilidades terapéuticas.

–Ud. dijo que la medicina será no sólo predictiva sino preventiva. ¿Cree que en el futuro la terapia genética –de injerto de genes sanos para arreglar los alterados– podrá curar todas las enfermedades?

–No, creo que no, porque la terapia genética es muy cara. La real medicina serán pequeñas drogas. Dentro de unos años, en vez de poner un gen sano dentro de la célula, se suministrará una píldora que simule la función del gen en cuestión. Todas las compañías farmacéuticas persiguen estas drogas, no la terapia genética.

–¿Cuál será la primera nueva droga de este tipo en llegar al mercado?

–No lo sé. Tal vez una píldora para tratar la fibrosis quística que mimetice la proteína que está alterada o ausente en estos pacientes.

–¿Pueden los países no desarrollados participar realmente en todo esto?

–Sí. Porque tienen toda la materia gris. Conozco muchos países pequeños, como mi lugar de nacimiento –Túnez– que pueden hacerlo, porque no gastan en armamentos. Aquí pueden hacer mucho en enfermedades importantes para ustedes, como el Chagas.

–¿Quién financiaría estas investigaciones?

–Creo que no podemos esperar mucho del financiamiento público. Es una vergüenza que el gobierno argentino no entienda la calidad de los científicos que tiene. Son top-level, pero se van todos afuera. Creo que lo mejor es buscar financiamiento privado.

–Los industriales aquí no se caracterizan precisamente por su inclinación hacia la ciencia.

–No me refiero a la industria argentina. Quiero decir: organizaciones de caridad. Yo funciono con dinero recibido de un programa de televisión llamado Telethon, donde la gente llama por teléfono y esas cosas; con el apoyo de la Asociación de la Distrofia Muscular, y donaciones de la gente. Yo les diría que no esperen grandes cosas de las políticas públicas y vayan a conseguir plata por su cuenta. Yo lo hice y ahora tengo el presupuesto más alto en el mundo.

–¿Cuánto es eso?

–Diez millones de dólares por año.

–¿Estarán los resultados y conocimientos aportados por el PGH a disposición de todo el mundo, o triunfarán los que quieren patentar los genes humanos?

–No creo que se trate de una guerra, es un asunto más complejo. Creo que nadie podrá hacerlo solo. Incluso el Sur podrá contribuir si se maneja bien.

–¿Pero no existe una tendencia cada vez más marcada, incluso en la Comunidad Económica Europea, por patentar genes?

–No es malo patentar genes, siempre que se sepa para qué sirven, que constituyan lo que se dice un invento. Este patentamiento estimula la inversión privada. Pero no es lo mismo patentar "genes basura", es decir, porciones genéticas que nadie sabe para qué sirven, como intenta Craig Venter y otros norteamericanos.

MegaYAC es la clave

Para trazar un mapa de la ubicación física de los genes –fragmentos de ADN que contienen las órdenes para fabricar proteínas– en cada uno de los cromosomas hacen falta paciencia, talento y más paciencia.

Hay que cortar los cromosomas o el ADN en pedacitos e introducir cada uno dentro de un microorganismo para que lo reproduzca en miles de copias idénticas (a esto se llama clonado). Luego se trata de rearmar el cromosoma de acuerdo con ciertas señales de los fragmentos clonados.

Uno de los problemas del mapeo de cromosomas era que muchos fragmentos genéticos eran demasiado extensos para que cupieran en las bacterias que se usan para clonar ADN. Pero en 1987 se descubrió que las levaduras tenían capacidad para recibir injertos de ADN humano mucho más largos. Fue entonces que surgió la idea de fabricar cromosomas artificiales de levadura con ADN humano y meterlos dentro de estos hongos para hacerlos reproducir.

Cohen dio la última puntada cuando consiguió fabricar megaYACs, es decir cromosomas extra largos de materia genética humana capaces de ser aceptados como propios por una levadura. Así pudo clonar grandes porciones del genoma en poco tiempo y reconstuir el mapa de varios cromosomas antes que nadie.

Su desventaja es que de cada dos YACs, uno contiene una ineseperada mezcla de ADN proveniente de otra región genómica, con lo que puede producir una confusión o un error en el mapeo de un cromosoma.